



Antibody-Drug Conjugates

Monoclonal Antibodies (MAbs) belong among the fastest growing types of biologics for a variety of different indications and employing different mechanisms of action. The trend in the development of new MAbs is to modify their basic structure, leading to an improvement in the therapeutic profile or at least pharmacokinetic properties. In addition to the basic types of antibodies, their biosynthetic and semi-synthetic modifications are currently available for clinical use. Biosynthetic interventions include e.g. changes in the sugar moiety of the molecule, or the changes of several amino acids in constant regions of the MAb. Variable antibody fragments alone, either free or with 20–40 kDa polyethylene glycol units, are also used. Of the semi-synthetic variants, the most used one is the preparation of Antibody-Drug Conjugates (ADC) where the antibody, in addition to its own biological activity, has primarily the function of a transporting tools. The conjugated molecules or particles typically have cytotoxic activity and thus increase the efficiency of the antibody by another additional mechanism, selectively only to cells carrying the target antigen. Complexing molecules, subsequently bearing a radionuclide, as well as bacterial or plant toxin can also be conjugated.

Key words: Antibody-Drug-Conjugate, linker, targeted therapy.

Úvod

Monoklonální protilátky (Monoclonal Antibodies, MAbs) představují, i přes zvyšující se význam prostředků genové terapie v posledních letech, nejdynamičtěji se rozvíjející skupinu biologických léčiv. Z deseti přípravků s největším finančním obratem v celosvětovém měřítku bylo v roce 2017 pět MAbs. FDA a EMA vydaly už povolení více než 80 protilátkám (včetně diagnostik) a každý rok několik nových přibývá. Značně se rozšiřují i schválené indikace. Stále sice převládají onkologické terapeutické cíle a protizánětlivě působící protilátky, ale v posledních letech se tento typ biologických léčiv rozšířil i například do oblasti terapie hyperlipoproteinemií (evolocumab, alirocumab) a ovlivnění krevního srážení (abciximab, idarucizumab, emicizumab). V oblasti onkologických indikací jsou na vzestupu nové přístupy a technologie, např. inhibice zpětnovazebného mechanismu

imunitní reakce (immune checkpoints blockade), za objev principů jejího fungování byla ostatně letos udělena Nobelova cena (James P. Allison a Tasuku Honjo), nebo využití variabilních fragmentů monoklonální protilátky v kombinaci s metodami genové terapie (inkorporace genetické informace pro biosyntézu variabilního fragmentu MAb do T lymfocytů pacienta, Chimeric Antigen Receptor, CAR-T cell therapy).

Trendem ve vývoji nových MAb je obměna jejich základní struktury, vedoucí k vylepšení terapeutického profilu, farmakokinetických vlastností, nebo i novému mechanismu účinku.

Strukturně modifikované MAb lze rozdělit na čistě biosyntetickými obměnami připravené protilátky prosté, které účinkují samy o sobě, a protilátky konjugované, nesoucí další účinný princip. Mezi modifikované protilátky prosté patří kromě již výše zmíněné CAR-T cell therapy například změny